

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito - tätä päivää, tulevaisuutta vai toiveajattelua?

Alanne, Erika

2018

---

Alanne , E , Joensuu , H & Elenius , K 2018 , ' Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito - tätä päivää, tulevaisuutta vai toiveajattelua? ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 2 , Sivut 126-132 . < <http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14133> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/301853>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Erika Alanne, Heikki Joensuu ja Klaus Elenius

## Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito – tätä päivää, tulevaisuutta vai toiveajattelua?

Lisääntynyt tietämys syövän molekyylibiologiasta on edistänyt suuresti syöpälääkkeiden kehittämistä ja mahdollistanut aikaisempaa yksilöllistetympään hoidon. Syöpädiagnostiikan nopea kehittyminen ja uusien täsmälääkkeiden määrän jatkuva lisääntyminen ovat jo tiedonhallinnan kannalta haaste syöpäpotilaita hoitaville. Tavanomainen kliininen lääketutkimusmalli ei aina ole paras täsmälääkkeiden tehon ja turvallisuuden arvioinnissa. Uudenlaisten kliinisten tutkimusasetelmien avulla pyritään saamaan tietoa syövän yksilöllistetyn hoidon kehittämiseksi. Syöpäpotilaita hoitavan lääkärin päätöksen tueksi on käytettävissä tietokantoja, jotka auttavat syövän molekyylitason muutoksiin perustuvan hoidon suunnittelussa. Yksilöllistettyjenkin hoitojen haittavaikutukset voivat olla vakavia ja kustannukset huomattavia, joten myös niiden käytön tulisi pääosin perustua huolellisesti suunniteltuihin kliinisiin tutkimuksiin.

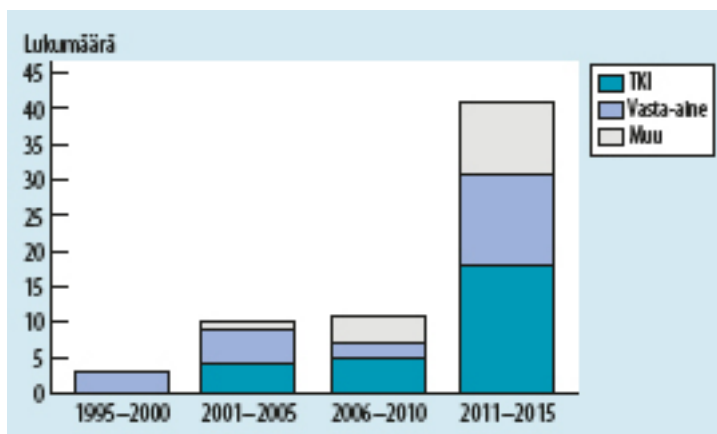
**U**sia syövän täsmälääkkeitä tulee jatkuvasti käyttöön, ja tieto niiden käyttöä ohjaavasta syövän molekyylibiologiasta lisääntyy nopeasti. Tästä seuraa monia kysymyksiä. Osalla lääkkeitä on jo käyttöaihe jonkin syöpätyypin hoitoon, mutta oikeuttaako se saman lääkkeen käyttöön toisentyypisen syövän hoidossa, jos näissä syövässä on samanlaisia biologisia piirteitä? Mistä täsmälääkkeiden käyttöä ohjaavaa tietoa voidaan saada? Onko syövän yksilöllistetty hoito edes taloudellisesti mahdollista?

Syövän hoidon räätälöinnissä on huomioitava potilaan erityispiirteet, lääkitys ja annettavan syöpälääkkeen ominaisuudet. Jokainen syöpäkin lienee ainutlaatuinen, ja etäpesäkkeet voivat olla keskenään erilaisia. Yksilöllistetty syövän hoito ei ole uusi käsite, mutta sen sovellukset ovat laajentuneet syövän molekyylibiologian tietämyksen lisääntymisen myötä, ja molekyyligeneettisten tutkimusmenetelmien kehittyminen on tuonut uusia työvälineitä syöpädiagnostiikkaan. Geneettisiin ja muihin molekyylitason muutoksiin kohdennetut uudet täsmälääkkeet ovat nousseet vahvasti tavanomaisten solunsalpaajahoidojen rinnalle (1,2).

Yhdysvaltojen lääkeviranomaisen (FDA) ja Euroopan lääkeviraston (EMA) vuosittain hy-

väksymien syövän täsmälääkkeiden määrä on lisääntynyt, vaikka lääkkeiden kehitysprosessia onkin pidetty kalliina, pitkäkestoisena ja muutoksille liian jäykkänä ([KUVA](#)) (3). Täsmälääkkeiden kehitystyö voi olla nopeaakin, etenkin jos lääkemolekyyli toimii kliinisissä tutkimuksissa odotetusti. Tämä saattaa johtaa aiempaa parempiin hoitotuloksiin niidenkin potilaiden osalta, joiden syöpään ei tunneta tehokasta lääkitystä (4). Tehokkainkin lääke kuitenkin epäonnistuu, jos sitä annetaan väärälle potilasryhmälle (5). Tutkittaessa täsmälääkkeitä kliinissä koeasetelmassa tulee sekä täsmälääkkeen kohteena olevan molekulaarisen muutoksen esiintyvyyden että vasteen saavien potilaiden määrän olla riittävän suuri, jotta tutkimuksen koko ja kustannukset eivät suurensi liikaa.

Syövän täsmälääkehoitoa suuntaavien molekyyligeneettisten muutosten toteamisen helppotuminen on lisännyt mielenkiintoa käyttäjä täsmälääkkeitä myös muihin kuin virallisiin käyttöaiheisiin. Useimpien maiden terveydenhuollossa tällainen hoidon yksilöllistäminen lienee kuitenkin melko vähäistä, mikä johtuu täsmälääkkeiden kalleudesta ja tieteellisen näytön puutteista. Kysymys yksilöllisestä hoitovaihtoehdosta tulee syöpälääkärille vastaan usein vasta silloin, kun potilaan syöpä on eden-



**KUVA.** Yhdysvaltojen lääkeviranomaisen (FDA) vuosina 1995–2015 hyväksymät uudet syövän täsmälääkkeet. Täsmälääkkeiksi on luettu tyrosiinikinaasin estäjät (TKI) ja monoklonaliset vasta-aineet sekä muilla mekanismeilla toimivat pienimolekyyliset yhdisteet, jotka estävät tunnetun kohdemolekyylin toimintaa.

nyt eikä yhtään hyvää yleisesti hyväksyttyä hoitoa ole enää tarjolla. Tällöin kokeellista hoitoa annetaan etenkin suurissa syöpäkeskuksissa osana lääketutkimuksia, joiden toimeksiantaja on lähes aina lääkeyritys. Tulevaisuudessa syövän molekyylibiologisia ja -geneettisiä muutoksia löydetään yhä enemmän, jolloin syövästä saatetaan löytää myös sellaisia muutoksia, joihin jokin kyseisen syövän hoitoon vielä vakiintumaton lääke saattaisi hyvinkin tehota. Luotettavaa tutkimustietoa lääkkeiden kliinisestä hyödyistä käyttöaiheen ulkopuolisen käytön osalta on kuitenkin vain niukasti saatavilla (6).

## Molekyyli tiedon käyttö syövän hoidossa

Syövän syntyä, kasvua ja kehitystä säätelevät mutatoituneet tai epigeneettisesti hiljennetyt syöpägeenit ja kasvunrajoitegeenit, genomien luentaa säätelevät molekyylit, kuten mikro-RNA, sekä erilaiset signaalinvälittäjät ja kasvutekijät. Syövän genetiikan ymmärryksen paraminen ja uusien sekvensointimenetelmien käyttöönotto on vaikuttanut huomattavasti syövän täsmälääkehoidon kehittymiseen. Syövän hoitoa kuvaavien käsitteiden täsmähoito, yksilöllistetty hoito, kohdistettu hoito tai räätälöity hoito ohella on alettu käyttää käsitettä geeniohjattu hoito. Näillä termeillä tarkoitetaan hoitoa, jossa lääke kohdentuu tarkoin määritellyyn syövän kasvuun vaikuttavaan molekyyliin.

Uusi geeniteknologia mahdollistaa myös verenkierrossa kiertävän kasvain-DNA:n (ctDNA) analysoinnin ja käytön osana syövän geeniohjattua hoitoa. Kiertävän kasvain-DNA:n määrittämistä verestä on ryhdytty kutsumaan nestebiopsiaksi. Laajemmin nestebiopsialla tarkoitetaan nestemäisestä kudoksesta tai eritteestä otettua näytettä, josta voidaan määrittää DNA:n lisäksi myös muita molekyylejä tai erilaisia solutyyppiejä. Nestebiopsiaa käytettäneen jo lähivuosina syöpädiagnostiikassa, syövän molekyylogeneettisessä profiloinnissa, ennusteen arvioinnissa ja potilaan seurannassa (2). Veressä kiertävää, potilaan kiinteälle kasvaimelle yksilöllistä DNA-muutosta käytettiin tietyvästi ensimmäisen kerran maailmassa onnistuneesti suomalaisen potilaan syöpähoitoon tehon arvioinnissa (7).

Hyvin tunnettuja esimerkkejä syövän geeniohjatusta hoidosta ovat ei-pienisoluisen keuhkokennoinnan hoito mutatoitunutta epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) estävillä tyrosiinikinaasin estäjillä kuten erlotinibillä tai gefitinibillä, rintasyövän hoito ErbB2-kinaasiin kohdistuvalla vasta-aineella trastuzumabilla sekä ruuansulatuskanavan stroomakasvaimen (GIST) hoito KIT-tyrosiinikinaasin estäjällä imatinibillä (8,9). **TAULUKOSSA 1** on lueteltu mutaatiodiagnostiikkaan liittyviä eri geenien muutoksia, jotka tällä hetkellä ohjaavat FDA:n hyväksymien täsmälääkkeiden käyttöä (10).

Monet uudemmat syövän täsmälääkkeet

eivät ole osoittautuneet yhtä spesifisiksi tai tehokkaiksi kuin nämä syövän hoidon menestystarinat. Syövän molekulaaristen muutosten monimuotoisuuden vuoksi on pidetty epätodennäköisenä, että yhteen geneettiseen muutokseen perustuvan kohdistetun hoidon löytäminen olisi edes mahdollista kaikkien syöpien hoidossa. Lääkehoidon kohteena olevan molekyylin merkitys syövän kehittämisessä voi määrätä, onko kohde kliinisesti käyttökelpoinen. Esimerkiksi BRAF V600E -mutatoitunut melanooma voi olla herkkä BRAF:n estäjälle, kun taas monet paksusuolisyövät, joissa on sama mutaatio, eivät ole (5,11). Jos siis täsmälääke on saanut käyttöaiheen yhteen syöpätyyppiin, sen ei voi välttämättä olettaa toimivan saman molekulaarisen muutoksen sisältävään toiseen syöpätyyppiin. Jotta saataisiin hyvä hoitovaste, täsmälääkettä voidaan lisäksi joutua käyttämään yhdessä toisen täsmälääkkeen tai solunsalpaajan kanssa.

Suuren osan genomia tai transkriptomia kattavien sekvensointimenetelmien tulosten analysointi on vaativaa. Monien geenimuutosten kliininen merkitys on pieni tai olematon, ja todellisten kasvainten kehittymisen kannalta

kriittisten mutaatioiden tunnistaminen voi olla vaikeaa. Lääkkeen aineenvaihduntateihin liittyvä geenidiagnostiikka voi myös auttaa syöpälääkkeiden haittavaikutusten välttämiseksi, kun lääkkeitä muokkaavien entsyymien geneettinen vaihtelu tunnetaan (12). Geenianalytiikka edellyttää erityisosaamista, ja tulosten tulkitaan tarvitaan usein patologin, syöpägeneetikon tai bioinformaatikon apua. Yksilöllistetyssä syövän hoidossa tarvitaankin moniammatillista yhteistyötä.

## Uusia klinisiä tutkimustapoja

Tavanomaisissa vertailevissa lääketutkimuksissa tutkitaan usein suuri potilasryhmä, jolla on jotakin kudostyyppiä oleva syöpä. Samankin kudostyyppin syövät voivat kuitenkin olla geneettisesti heterogeenisiä, ja toisaalta samankin geneettisiä muutoksia voidaan todeta eri kudoksista lähtöisin olevissa syövässä. Potilaat voidaan valikoida lääketutkimukseen myös syövän geneettisten muutosten perusteella syövän lähtöelimen tai histologisen kudostyyppin asemasta. Yksi uusi tutkimustapa on niin sa-

**TAULUKKO 1.** Esimerkkejä geeniohjatusta syövän lääkehoidosta.

Täsmälääkkeen käyttöä ohjaava geenimuutos	Syöpä	Täsmälääke
<i>ABL1</i>	Akuutti lymfoblastileukemia	Imatinibi, dasatinibi, ponarini
<i>ABL1</i>	Krooninen myeloinen leukemia	Imatinibi, dasatinibi, nilotinibi, bosutinibi, ponarini <sup>1</sup>
<i>ALK</i>	Ei-pienisolainen keuhkokarsinooma	Kritsotini, alektinibi, seritini
<i>BRAF</i>	Melanooma	Vemurafenibi, dabrafenibi, trametinibi
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Munasarjasyöpä	Niraparibi <sup>1</sup> , rukaparibi <sup>1</sup> , olaparibi
<i>EGFR</i>	Ei-pienisolainen keuhkokarsinooma	Afatinibi, erlotinibi, gefitinibi, osimertinibi
<i>KRAS, NRAS</i>	Paksusuolisyöpä	Setuksimabi, panitumumabi
<i>ERBB2 (HER2)</i>	Rintasyöpä	Trastutsumabi, lapatinibi, pertutsumabi
<i>ERBB2 (HER2)</i>	Mahasyöpä	Trastutsumabi
<i>FLT3</i>	Akuutti myeloinen leukemia	Midostauriini
<i>KIT</i>	Ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST)	Imatinibi, regorafenibi
<i>MSI-H tai dMMR</i>	Paksusuolisyöpä tai mikä tahansa kiinteä kasvain, jossa tämä muutos	Pembrolitsumabi <sup>1</sup>
<i>PDGFRA</i>	Myeloproliferatiivinen neoplasia, hypereosinofilinen oireyhtymä	Imatinibi
<i>PDGFRB</i>	Dermatofibrosarcoma protuberans, myeloproliferatiivinen neoplasia	Imatinibi
<i>ROS1</i>	Ei-pienisolainen keuhkokarsinooma	Kritsotini

<sup>1</sup>Yhdysvaltojen lääkeviranomainen (FDA) hyväksynyt, ei käyttöaihetta vielä Suomessa

nottu koritutkimus (basket study), jossa hoito kohdistetaan johonkin syövässä esiintyvään geneettiseen tai muuhun muutokseen riippumatta siitä, mistä elimestä syöpä on peräisin. Koritutkimus perustuu olettamukseen, että syövän molekulaariset muutokset ennustavat vastetta täsmälääkehoitoon syövän histologiasta tyypistä riippumatta. Koritutkimuksessa onkin tyypillisesti mukana monia eri syöpätyyppejä. Päätetahtumana käytetään usein hoitovasteen saavien osuutta. Sateenvarjotutkimus (umbrella study) taas jakaa saman syöpätyypin kasvaimet alaryhmiin niissä todettavien molekulaaristen erojen perusteella, minkä jälkeen kutakin alaryhmää hoidetaan eri hoidoilla (13). Alustatutkimuksessa (platform study) samaa syöpää hoidetaan yhdessä tutkimuksessa samanaikaisesti useilla eri hoidoilla, joista parhaaksi osoittautuneita hoitoja saatetaan muokata edelleen tutkimuksen edetessä (14).

Uusissa tutkimusmalleissa on pyritty myös joustavuuteen, jolloin tutkimuksen kulkua voidaan muokata lopettamalla tai lisäämällä tutkimushaaroja tutkimuksen aikana esiin tulleiden tulosten tai uusien löydösten mukaan (niin sanottu adaptiivinen tutkimus). Tällöin hoitovaste ja tutkittavan valmisteen turvallisuus saatetaan voida arvioida nopeammin, jolloin päätelmien tekoon tarvittava potilasmäärä saattaa pienentyä, mikä johtaa myös tutkimuskustannusten pienenemiseen. Täsmälääkettä tutkittaessa lääkkeen kohteen tulee olla biologisesti merkityksellinen ja luotettavasti tunnistettavissa (3,13). Hyvän hoitotuloksen saavuttamisen todennäköisyyttä mittaavan biomerkkiaineen löytyminen parantaa usein huomattavasti täsmälääkkeen käyttökelpoisuutta.

Esimerkkejä ensimmäisistä valmistuneista, uusia tutkimusasetelmia hyödyntävistä tutkimuksista ovat koritutkimukset CUSTOM, VE-BASKET ja SHIVA01 sekä sateenvarjotutkimus BATTLE (15–18). Tällaisissa tutkimuksissa tehdyt havainnot ovat tuoneet esiin täsmälääketutkimukseen ja täsmälääkkeiden käyttöön liittyviä ongelmia, mutta niiden perusteella on toisaalta pystytty edelleen kehittämään täsmälääketutkimusta. Yhteistä näille tutkimuksille oli se, että ensin lyhyessä ajassa analysoitiin suuri määrä syöpiä, minkä jälkeen

lääketutkimukseen valikoitui selvästi pienempi joukko tutkimukseen sopivia potilaita. Parhaimmillaan riittävästi tietoa lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta on saatu jo melko pienestäkin määrästä tutkittavia.

Sekä CUSTOM- että VE-BASKET-tutkimusten tulokset päätyivät korostamaan syövän histologian merkitystä. CUSTOM-tutkimuksessa tuli ilmi kudostyypiltään erilaisten syöpien molekulaarinen heterogeenisuus (15). VE-BASKET-tutkimuksessa taas havaittiin, että BRAF V600 -mutatoituneet syövät eivät vastaa yhdenmukaisesti BRAF-kohdennettuun hoitoon ja että syövän histologia on tärkeä vasteeseen vaikuttava tekijä (16). SHIVA01-tutkimuksen perusteella täsmälääkkeitä ei voida suositella käytettäväksi hyväksytyn käyttöaiheen ulkopuolella hoidettaessa monia edeltäviä hoitoja saaneita syöpäpotilaita (17). Käynnissä olevista suurista vastaavista tutkimuksista, kuten Yhdysvaltojen kansallisen syöpäinstituutin (NCI) organisoimista NCI-MATCH-, NCI-MPACT- ja ALCHEMIST-tutkimuksista, saataneen runsaasti lisätietoa (TAULUKKO 2).

## Geeniohjatus syöpähoidon haasteita

Geeniohjatus syöpähoidon voimakas esiintulo on herättänyt myös kritiikkiä. Osasta valmistuneista, kasvaimen molekyyliprofiiliin perustuvista tutkimuksista (esimerkiksi VE-BASKET ja SHIVA01) saatiin tuloksia, jotka eivät tukenet geeniohjattua täsmälääkkeen käyttöaiheen ulkopuolista hoitoa. Tutkimusten geeniohjattua hoitoa tukevia tuloksia on pidetty vaatimattomina, ja niiden osoittaman hyödyn on arveltu olevan vielä vähäisempi potilaille, joita hoidetaan tutkimusten ulkopuolella.

Molekulaarisen muutoksen merkitys saattaa olla spesifinen vain jollekin syövälle, mikä korostaa histologisen tyypin merkitystä lääkkeen valinnassa. Syövässä on lähes aina monia molekulaarisia muutoksia, jolloin yhteen muutokseen kohdistettavalla hoidolla ei usein saavuteta pitkään kestävää hoitotulosta. Emokasvaimessa ja sen etäpesäkkeissä voi olla erilaisia molekyyli muutoksia ja yhä uusia mutaatioita saattaa syntyä syövän edetessä, mikä voi vielä

**TAULUKKO 2.** Käynnissä olevia syövän molekyyliprofilointiin perustuvia tutkimuksia.

Tutkimus	Tutkimustyyppi ja -tavoite	Tutkittavat syövät	Tutkittavat lääkkeet (geenimuutos)	Tutkimuksen tunniste (clinicaltrials.gov)
<b>NCI-MATCH</b>	Toisen vaiheen sateenvarjo/koritutkimus: 6000 potilasta, joista 1 000 kohdennetaan täsmälääkehoitoihin	Tavanomaisen hoidon aikana edennyt kiinteä kasvain tai imukudossyöpä	23 eri täsmälääkettä, 29 eri geenimuutosta hoidon kohteina	NCT02465060
<b>NCI-IMPACT</b>	Toisen vaiheen sateenvarjo/koritutkimus: 700 potilasta, joista 180 kohdennetaan täsmälääkehoitoihin	Edennyt kiinteä kasvain, johon ei enää hyväksyttyjä syöpälääkehoitoja	Veliparibi ja temotsolomidi (DNA-korjausreitin mutaatio), AZD1775 ja karboplatiini (DNA-korjausreitin mutaatio), everolimuusi (PI3K-mutaatio), trametinibi (RAS- RAF- tai MEK-mutaatio)	NCT01827384
<b>ALCHEMIST</b>	Sateenvarjotutkimus: 8 300 potilasta, joista 770 kohdennetaan täsmälääkehoitoihin	Paikallinen ei-pienisoluinen keuhkorsinooma	Erlotinibi (EGFR-mutaatio), krittisinibi (ALK:n uudelleenjärjestäytyminen)	NCT02194738 NCT02201992 NCT02193282

osaltaan rajoittaa täsmälääkehoidon tehoa. Itse täsmälääkkeilläkin on rajoituksensa. Useimmat lääkkeet esimerkiksi estävät signaalinvälitysreitin toimintaa vain osittain, ja monilla on liikaa haittavaikutuksia käytettäväksi yhdistelminä (11,19). Geenidiagnostiikan käyttö saattaa tuoda uusia vaatimuksia myös näytteenotolle ja patologian laboratorioille.

Syövän geeniohjattuun hoitoon liittyvän tietomäärän lisääntyessä tiedon hallitseminen ja geeniohjatun hoidon suunnittelu tuovat uusia vaatimuksia syöpää hoitaville lääkäreille. Geenitestien tulosten tulkinta ja hoidon valitseminen niiden perusteella voikin olla vaikeaa. Työn helpottamiseksi on koottu täsmälääkkeiden käyttöä ohjaavia ja kliinistä päätöksentekoa helpottavia tietokantoja, jotka ovat internetissä avoimesti saatavilla. Esimerkkejä näistä ovat Cancer Genome Interpreter, OncoKB ja CIViC (20,21, 22). Tietokannat sisältävät informaatiota tunnetuista syöpägeenimuutoksista ja niiden vaikutuksesta syövän lääkehoidon valintaan (23).

Myös syövän geenianalyysin perusteella valitun täsmälääkkeen saaminen potilaan hoitoon voi epäonnistua, mikä voi osaltaan vähentää klinikon kiinnostusta geenianalyysin tekoon. Nykykäytännön mukaan sairaanhoitopiiri kustantaa suoneen annettavat lääkkeet, kun taas suun kautta otettavat lääkkeet kustantaa Kela tai potilas itse. Geenianalyysin perusteella löy-

tyvä aktivoiva mutaatio ja täsmälääkkeen kohdistaminen siihen on usein lääkkeen hyväksytyn käyttöaiheen ulkopuolista hoitoa, jolloin potilaan tulisi itse kustantaa suun kautta otettavan lääkkeen usein huomattavan suuret kustannukset ja samalla hyväksyä epävarmuus siitä, tehoaako kallis lääke lainkaan. Vain harvalla potilaalla on halua tai riittävää varallisuutta tähän. Ongelmaa ei synny, jos hoito voidaan toteuttaa osana lääketutkimusta.

Nykyään suurin osa syöpäklินิกoiden lääkebudjetista menee täsmälääkkeiden kustannusten kattamiseen. Kartoitettaessa Suomen yliopistosairaaloiden syöpätautien klinikoiden lääkekustannuksia vuosina 2012 ja 2013 havaittiin, että noin puolet lääkekustannuksista syntyi kolmesta täsmälääkkeestä eli bevasitumabista, rituksimabista ja trastutsumabista (24). Uusien kalliiden hoitojen myötä lääkekustannukset kasvanevat edelleen, ja taloudelliset tekijät saattavat yhä enemmän vaikuttaa hoidon valintaan. Lääkkeillä saatavaa kliinistä hyötyä verrattaneen vastaisuudessa kustannuksiin nykyistäkin tarkemmin, jolloin sekä arviointimenetelmillä että lääketutkimuksilla on yhä tärkeämpi merkitys korvauspäätöksissä (25). Osa kasvainten geeni- ja muista muutoksista on kuitenkin niin harvinaisia, että niihin kohdistuvia lääkehoitoja ei välttämättä koskaan tulla arvioimaan tavanomaisissa laajoissa kliinisissä koeasetelmissä.

## Geeniohjattu syövän hoito yleistyy

FDA hyväksyi vastikään PD-1-vasta-aine pembrolitsumabin käyttämisen syövän immuunihoitona pelkästään syövän geneettisen profiilin (mikrosatelliitti-instabiiliuden) perusteella riippumatta syövän lähtöelimestä (**TAULUKKO 1**) (26). Samoin trastutsumabihoito voi tehot, olipa *ERBB2*-geenin monistuma sitten rintasyövässä tai mahasyövässä, ja tropomyosiinireseptorikinaasin (TRK) estäjä larotrektrinibi voi tehot syöpiin, joissa on *TRK*-geenin translokaatio – riippumatta syövän lähtöelimestä tai siitä, sairastaako tällaista syöpää lapsi tai aikuinen (27). Geenimuutosten perusteella valittua syövän hoitoa puolsi laaja 570:n toisen vaiheen tutkimuksen meta-analyysi, jossa geenimuutoksen perusteella ohjattua hoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen aika syövän etenemiseen oli pitempi kuin verrokien (5,9 vs 2,7 kk), samoin kokonaiselinaika (13,7 vs 8,9 kk) (28). Käynnissä olevat kliiniset tutkimukset selventänevät geenimuutosten avulla ohjattavan syöpähoidon asemaa. Todennäköistä on, että geeniohjattuja hoitoja saadaan vähitellen lisää ja että monet täsmälääkkeen kohteena olevista geenimuutoksista ovat melko harvinaisia.

## Lopuksi

Käyttöaiheen saaneita lääkkeitä lukuun ottamatta syövän yksilöllistetty hoito uusilla täsmälääkkeillä ei ole toistaiseksi yksiselitteistä eikä tutkimusprotokollien ulkopuolella useimmille potilaille mahdollistakaan jo pelkästään taloudellisista syistä. Syöpien koko genomiprofilointi on jo nyt teknisesti mahdollista, mutta usein on epäselvää, miten tätä tietoa voidaan käyttää potilaan hoidossa. Syöpälääkärin pohdittavaksi jää, onko aiheellista aloittaa kallis lääke mahdollisesti hoidon kohteeksi sopivan geenimuutoksen löydyttyä, jos lääkkeen hyödyistä tai todetun geenimuutoksen merkityksestä ei ole vankkaa tutkimusnäyttöä kyseisen syövän hoidossa ja jos lääkkeen haitat toisaalta voivat heikentää potilaan vointia ja pahimmassa tapauksessa lyhentää hänen elinaikaansa.

## Ydinasiat

- ▶ Syövän molekyylibiologian parempi ymmärrys ja uusi geeniteknologia ovat mahdollistaneet syövän yksilöllistetyn hoidon kehittymisen.
- ▶ Syöpää voidaan hoitaa yksilöllistetysti sen geneettisiin muutoksiin kohdistettavilla täsmälääkkeillä.
- ▶ Uusia kliinisiä tutkimusasetelmia on kehitetty syövän geeniohjattujen hoidon tutkimiseksi.
- ▶ Kliinisistä tutkimuksista saatava tieto on avainasemassa geeniohjattujen hoidon toteutumisessa.

Syövän yksilöllistetylle, molekulaarisiin muutoksiin perustuvalla hoidolla on kuitenkin jo olemassa käyttöaiheita, mikä puoltaa analytiikan kehittämistä näiden muutosten toteutukseksi. Täsmälääkkeiden hyväksytyn käyttöaiheen ulkopuolisen käytön kustantaminen julkisista varoista saattaisi olla paikallaan valikoiduissa tapauksissa, kun geneettinen muutos on niin harvinainen, että kliinisten tutkimusten tekeminen on epätodennäköistä, mutta hyvän hoitotuloksen saavuttaminen näyttää olemassa olevan tiedon perusteella puolestaan hyvin mahdolliselta. Yksilöllistettyä syöpähoitoa koskevat kliiniset tutkimukset ovat kuitenkin avainasemassa, ja uusista hoidoista ja niiden vaikutuskohteista on syytä koota myös korkeatasoista rekisteritietoa. ■

**ERIKA ALANNE, LT, erikoislääkäri**  
TYKS, syöpätaudit

**HEIKKI JOENSUU, professori, tutkimusjohtaja**  
HYKS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

**KLAUS ELENIUS, professori**  
Turun yliopisto, Biolääketieteen laitos  
TYKS, syöpätaudit

### SIDONNAISUUDET

**Erika Alanne:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, MSD, Pierre Fabre, Takeda, Bristol-Myers Squibb)  
**Heikki Joensuu:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Pharma, Neutron Therapeutics), muut sidonnaisuudet (Orion Pharma, Faron Pharmaceuticals, Sartar Therapeutics)  
**Klaus Elenius:** Apuraha (Boehringer Ingelheim), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abomics, AstraZeneca), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Eli Lilly), muut sidonnaisuudet (Abomics, Orion)



## KIRJALLISUUTTA

- Schilsky RL. Implementing personalized cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:432–8.
- Wan JC, Massie C, Garcia-Corbacho J, ym. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer* 2017;17:223–38.
- Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature* 2015;526:361–70.
- Jänne PA, Yang JC, Kim DW, ym. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689–99.
- Redig AJ, Jänne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. *J Clin Oncol* 2015;33:975–7.
- Krzyzanowska MK. Off-label use of cancer drugs: a benchmark is established. *J Clin Oncol* 2013;31:1125–7.
- McBride DJ, Orpana AK, Sotiriou C, ym. Use of cancer-specific genomic rearrangements to quantify disease burden in plasma from patients with solid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:1062–9.
- Elenius K. Epidermaalisen kasvutekijän reseptorin estäjät syövän hoidossa. *Duodecim* 2006;122:1331–8.
- Joensuu H. Syövän hoidon voittokulku jatkuu. *Duodecim* 2015;131:2163–70.
- U.S Food & Drug Administration. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
- Prasad V, Fojo T, Brada M. Precision oncology: origins, optimism, and potential. *Lancet Oncol* 2016;17:e81–6.
- Heliste J, Elenius K, Niemi M, ym. Farmakogenetiikka saapuu klinikkaan. *Duodecim* 2016;132:1561–8.
- Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Ann Oncol* 2017;28:34–43.
- Berry SM, Connor JT, Lewis RJ. The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments. *JAMA* 2015;313:1619–20.
- Lopez-Chavez A, Thomas A, Rajan A, ym. Molecular profiling and targeted therapy for advanced thoracic malignancies: a biomarker-derived, multiarm, multihistology phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1000–7.
- Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, ym. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726–36.
- Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, ym. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1324–34.
- Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, ym. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discov* 2011;1:44–53.
- Tannock IF, Hickman JA. Limits to personalized cancer medicine. *N Engl J Med* 2016;375:1289–94.
- Cancer Genome Interpreter. [www.cancer-genome-intpreter.org](http://www.cancer-genome-intpreter.org).
- Precision Oncology Knowledge Base (OncoKB). <http://oncokb.org>.
- Clinical Interpretations of Variants in Cancer (Civic) <https://civic.genome.wustl.edu>.
- Griffith M, Spies NC, Krysiak K, ym. CIVIC is a community knowledgebase for expert crowdsourcing the clinical interpretation of variants in cancer. *Nat Genet* 2017;49:170–4.
- Leskelä RL, Silander K, Pennanen P, ym. Syöpätautien hoitokäytännöt ja resurssointi yliopistosairaaloissa vertaiskehittämisen avulla arvioituna. *Suom Lääkäril* 2016;71:325–44.
- Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, ym. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2017;28:2901–5.
- Le DT, Uram JN, Wang H, ym. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
- Hyman DM, Laetsch TW, Kummar S, ym. The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers. *J Clin Oncol* 2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.18\_suppl.LBA2501.
- Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, ym. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2015;33:3817–25.

## SUMMARY

### Genome-driven cancer therapy – current practice, future, or wishful thinking?

Increasing knowledge about molecular cancer biology has greatly enhanced the development of novel anti-cancer drugs, and allows increasing use of personalized cancer care. Rapid advances in cancer diagnostics and the increase in the numbers of new targeted therapies challenge those who treat cancer. A traditional clinical trial may not always be the best choice for investigating the safety and efficacy of new targeted therapies. This review describes novel clinical trial designs that may be used to advance personalized cancer treatments. Several databases are now available that may help the clinician in the planning of molecularly targeted cancer treatments. As other cancer therapies, personalized treatments may be associated with serious adverse effects and may involve considerable costs. Therefore, also their approval should mainly be based on carefully planned clinical trials.